Aus der Universitäts-Hautklinik und Poliklinik
(Leiter und geschäftsf. Direktor: Prof. Dr. C. E. Orfanos)
Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

VERÄNDERUNGEN DER BLUTFETTWERTE BEI HAUTKRANKEN UNTER ORALER BEHANDLUNG MIT ETRETINAT

(Aromatisches Retinoid, Tigason^{R})
Eine retrospektive Studie

INAUGURAL–DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Pröschle
aus Zittau

1985

Aus der Universitäts-Hautklinik und Poliklinik
(Leiter und geschäftsf. Direktor: Prof. Dr. C.E. Orfanos)
Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

VERÄNDERUNGEN DER BLUTFETTWERTE BEI HAUTKRANKEN UNTER ORALER BEHANDLUNG MIT ETRETINAT

(Aromatisches Retinoid, Tigason^{R})

Eine retrospektive Studie

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Pröschle
aus Zittau

Referent: Prof. Dr. med. C.E. Orfanos
Korreferent: Prof. Dr. med. G. Stüttgen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 20.2.1985

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	4
2.	FRAGESTELLUNG	12
3.	MATERIAL UND METHODE	13
3.1.	Patienten	13
3.2.	Auswahl der Daten	13
3.3.	Bestimmungsmethode der Blutfettwerte	14
3.4.	Normalbereiche	15
3.5.	Statistische Methoden	16
4.	ERGEBNISSE	18
4.1.	Beschreibung des Kollektivs	18
4.2.	Diagnosen	18
4.3.	Behandlungsdauer	23
4.4.	Dosierung des Retinoids	23
4.5.	Cholesterin	24
4.5.1.	Ausgangswerte	24
4.5.2.	Cholesterinwerte während der Retinoid-Behandlung	25
4.5.3.	Cholesterinwerte und Retinoid-Dosierung	28
4.5.4.	Cholesterinwerte während der Retinoid-Behandlung in ausgewählten Teilkollektiven	29
4.6.	Triglyceride	33
4.6.1.	Ausgangswerte	33
4.6.2.	Triglyceridwerte während der Retinoid-Behandlung	34
4.6.3.	Triglyceridwerte und Retinoid-Dosierung	35
4.6.4.	Triglyceridwerte während der Retinoid-Behandlung in ausgewählten Teilkollektiven	37
5.	DISKUSSION	41
6.	ZUSAMMENFASSUNG	45
7.	LITERATURVERZEICHNIS	47

1. EINLEITUNG

Der menschliche Organismus benötigt zum normalen Ablauf vielfältiger Körperfunktionen bestimmte organische Substanzen, die allgemeinhin als Vitamine bezeichnet werden. Sie werden in fett- und wasserlösliche Vitamine unterteilt. Zu der Gruppe der fettlöslichen gehört auch das Vitamin A. Es läßt sich chemisch und biologisch von dem in Pflanzen enthaltenen Provitamin A, dem Betakarotin, ableiten. Es ist ein hochungesättigter Alkohol, der aus einem alizyklischen Ring mit einer Seitenkette aus zwei Isopreneinheiten besteht.

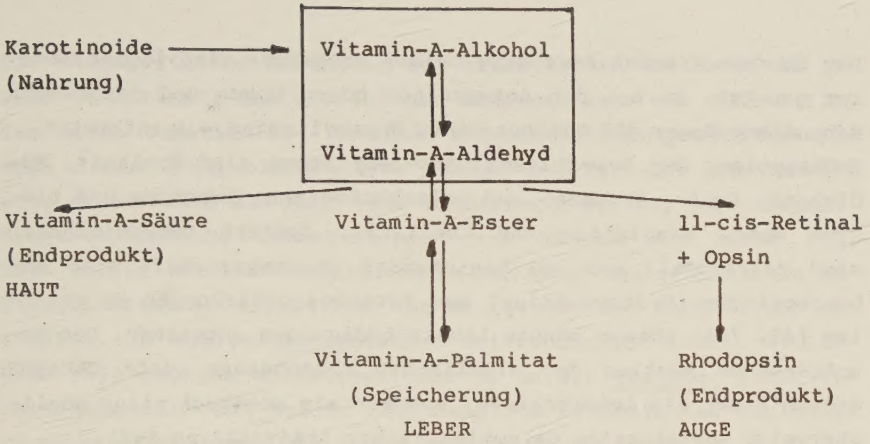
Das Vitamin A wird in der Dünndarmschleimhaut aus dem Provitamin A synthetisiert und über die Chylomikronen des Ductus thoracicus als Retinolester sowie im Blut an einem Retinol-bindenden-Protein (RBP) von Präalbumincharakter (31) zur Leber transportiert. Hier wird es in die "aktive Form", den Vitamin-A-Alkohol oder Retinol überführt.

Das Vitamin A unterliegt im Organismus drei Stoffwechselwegen:

1. Durch zweimalige Oxidation wird über Vitamin-A-Aldehyd die Vitamin-A-Säure gebildet, ein Endprodukt, das für die Verhornungsvorgänge in der Haut bedeutend zu sein scheint.

2. Wiederum nach Oxidation über Vitamin-A-Aldehyd wird durch katalytische Isomerisiernug 11-cis-Retinal gebildet, aus dem mit Opsin das Sehpigment Rhodopsin, ein Endprodukt am Auge entsteht.

3. Über Vitamin-A-Aldehyd entstehen Vitamin-A-Ester, z.B. Vitamin-A-Palmitat, die in der Leber gespeichert werden (siehe Schema) (45).



In seiner physiologischen Wirkung hat Vitamin A einen wichtigen Einfluß auf die normale Struktur epithelialer Gewebe sowie auf das Wachstum und die Bildung des Sehpurpurs.
Es beeinflußt die Proteinsynthese, die Zelldifferenzierung und die Mitoserate epithelialer und mesenchymaler Gewebe und ist außerdem wichtig für die Funktion schleimsezernierender Zellen, die Glykoproteine synthetisieren und Mucopolysaccharide enthalten.

Bei Mangel an Vitamin A kommt es zum Ausfall der Epithelschutzfunktion. Im Auge entstehen charakteristische Veränderungen mit Nachtblindheit und Keratinisierung der Binde- und Hornhaut. An der Epidermis entwickelt sich eine Hyperkeratose und an den Schleimhäuten kommt es zur Metaplasie (45, 76).

In Kenntnis der Wirkungen des Vitamins A auf die gesunde menschliche Haut, wurde es seit längerer Zeit bei der Behandlung unterschiedlicher dermatologischer Krankheitsbilder eingesetzt, sei es als das originäre Vitamin A oder als Vitamin-A-Säure.

Der therapeutischen Anwendung beider Präparate sind jedoch Grenzen gesetzt, da bei den notwendigen hohen Dosen und der langen Behandlungsdauer die Zeichen einer Hypervitaminose A auftreten. Frühsymptome des Hypervitaminosis-A-Syndroms sind Übelkeit, Müdigkeit, Kopf-, Knochen- und Gelenkschmerzen, trockene und rissige Haut, Gingivitis und Cheilitis. Spätere Nebenwirkungen sind Haarausfall und bei bestehender Schwangerschaft sind embryotoxische (Hydrocephalus) und teratogene Wirkungen zu erwarten (45, 76). Ebenso können Leberschädigungen entstehen. Den beschriebenen Anstieg der alkalischen Phosphatase sieht ORFANOS jedoch nicht als Leberschaden, sondern als Ausdruck einer möglicherweise gesteigerten osteoblastischen Aktivität an (40).

So war es erforderlich, durch Molekülveränderungen Derivate der Vitamin-A-Säure zu entwickeln, die einen besseren therapeutischen Quotienten besitzen.
Zu diesen neuen Substanzen gehören
- die 13-cis-Retinsäure, genannt Isotretinoin und
- das aromatische Retinoid Ro 10-9359, genannt Etretinat.
Sie sollen weniger Nebenwirkungen und eine bessere therapeutische Wirkung haben (65).

Bei diesen neuen synthetischen Retinoiden galt es zunächst, in klinischen Prüfungen und weiteren Tierversuchen das Spektrum ihrer Anwendungsmöglichkeiten weiter zu erforschen, um ihre Indikation zur Behandlung dermatologischer Krankheitsbilder gezielt anzusetzen.
Ebenso bedurften bestimmte stoffwechselaktive Wirkungen der oralen Retinoide weiterer Abklärung, nachdem RUNNE et al. (60) bereits 1973 nach Verabreichung von Vitamin-A-Säureäthylamid vereinzelte Erhöhungen der Blutfettwerte feststellten. ORFANOS et al. fanden bei geringer Effektivität die Nebenwirkungen des Vitamin-A-Säureäthylamids und der 13-cis-Retinsäure bei der systemischen und lokalen Therapie der Psoriasis zu stark (37, 38).

Die therapeutische Anwendung des aromatischen Retinoids Ro 10-9359 (Etretinat) basiert auf den Erkenntnissen von BOLLAG (3), daß diese Substanz bei chemisch induzierten Hautpapillomen der Maus einen antiproliferativen Effekt besitzt und zwar sowohl eine ektodermale als auch eine mesodermale Wirkung hat. Elektronenmikroskopische Untersuchungen von ORFANOS und RUNNE (41) nach oraler Retinoid-Behandlung bestätigten den gewünschten antiproliferativen Effekt auf das Hautgewebe der behandelten Patienten. In autoradiographischen Untersuchungen konnte GILLENBERG (16) dagegen bestätigen, daß es an der gesunden menschlichen Epidermis bei oraler Anwendung des aromatischen Retinoids zu einer eindeutigen Proliferationssteigerung kommt.
Erste Erfahrungen bei der Behandlung der Psoriasis sammelten OTT (48), ORFANOS und RUNNE (39) sowie SCHIMPF (66). Ebenso konnten SCHUPPLI (67) beim Lichen ruber und ORFANOS et al. (42) beim Morbus Darier Erfolge verzeichnen.
ORFANOS (40, 43) ging nach den Erfahrungen von BOLLAG (3) davon aus, daß bei dermatologischen Krankheiten mit Hyper-, Para- oder Dyskeratose und epidermaler Hyperproliferation insgesamt gute therapeutische Erfolge zu erwarten seien und daß sich eine dermatologische Breitspektrumtherapie mit Hilfe oraler synthetischer Retinoide anbahnt.

Bis Ende der 70er Jahre waren unter der oralen Retinoid-Therapie von Dermatosen keine nennenswerten Nebenwirkungen bekannt geworden, außer den schon von der Vitamin-A-Säure her bekannten, die aber weniger gravierend waren. ORFANOS et al. (44) konnten bis auf einen statistischen Trend zu einer leichten Erhöhung des Gesamtbilirubins im Serum keine weiteren Veränderungen finden. MAHRLE et al. (33) fanden den gleichen Trend sowie die Möglichkeit, daß bei länger dauernder oraler Retinoidtherapie ein medikamentös bedingter, diffuser Haarausfall auftreten kann, der aber bei Beendigung der Therapie oder Dosisreduktion reversibel ist. Bei Behandlung der Akne mit 13-cis-Retinsäure stellten WAGNER und PLEWIG (71) ebenfalls keine intolerablen Nebenwirkungen

fest. OTT (48) konnte bei Langzeitanwendung von aromatischem Retinoid bis zu 6 Jahren bei Überprüfung zahlreicher blutchemischer Parameter keine Auffälligkeiten feststellen.

TSAMBAOS et al. (68a) konnten im Tierversuch zeigen, daß es bei exzessiver systemischer Anwendung von aromatischem Retinoid an der normalen Meerschweinchenepidermis, licht- und elektronenmikroskopisch betrachtet, zunächst zu einem zytotoxischen, keratolytischen und mukoplastischen Effekt kam, der aber bei fortdauernder Zufuhr des Medikamentes zu sistieren schien und zur Stimulierung der epidermalen Proliferation mit Akanthose führte.

Erstmals gegen Ende der 70er Jahre beschrieben ERDMANN und SOLOMON (12) sowie GERBER und ERDMANN (14) im Tierversuch bei männlichen Ratten, die mit all-trans- oder 13-cis-Retinsäure systemisch behandelt wurden, Erhöhungen der Serumtriglyceride. Weitere Untersuchungen der gleichen Autoren bestätigten diese Ergebnisse (13, 15).

Nach Verabreichung von höheren Dosen Vitamin A an junge Ratten zeigten SINGH und SINGH (64), daß es zu einer gesteigerten Mobilisierung freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe und starker Anreicherung von Neutralfetten in der Leber kommt.

KATZ et al. (30) und SHUSTER (63) stellten ebenfalls zu etwa der gleichen Zeit bei der Behandlung von Verhornungsstörungen verschiedener Patienten mit 13-cis-Retinsäure ein Ansteigen der Triglyceride im Serum fest. DICKEN und CONNOLLY (7) berichteten, daß bei 8 von 12 Patienten eine Hypertriglyceridämie und bei einem sogar eine eruptive Xanthomatose auftraten. NIGRA et al. (36) und PECK (50) bestätigten in der Folgezeit diese Nebenwirkungen bei der systemischen Behandlung mit 13-cis-Retinsäure.

Erstmals 1980 erwähnte ORFANOS (46) Lipiderhöhungen unter Behandlung mit dem aromatischem Retinoid Ro 10-9359 (Etretinat).

Auch von GOLLNICK wurden auf dem Internationalen Dermatologischen Symposium 1980 in Berlin bei der Therapie mit oralen Retinoiden ein Ansteigen der Triglyceride und des Cholesterins beschrieben (65). Mit Etretinat behandelten GROSS et al. (26) eine Gruppe von 20 Männern mit cystischer Akne und fünf Patienten mit Psoriasis. Auch hier kam es zu einem statistisch signifikanten Anstieg der Triglyceride. Das Serumcholesterin stieg ebenfalls an, erreichte aber nicht den pathologischen Bereich. Bestätigt wurden diese Resultate von ELLIS et al. (10) bei der Psoriasisbehandlung mit Etretinat.

ORFANOS et al. (47) kamen auf Grund eigener, vorläufiger und orientierender Daten zu der Schlußfolgerung, daß bei oraler Therapie Schwankungen des Blutfettspiegels an einem größeren Krankenkollektiv sorgfältig kontrolliert werden müssen. In der Annahme, daß bestimmte Patienten als Risikogruppe anzusehen sind, untersuchten GOLLNICK und ORFANOS (18) das Verhalten von Triglyceriden und Cholesterin im Serum unter der Behandlung mit aromatischem Retinoid und ebenfalls GOLLNICK et al. (19) die gleichen Werte bei der Behandlung mit 13-cis-Retinsäure. In beiden Gruppen kam es zu Erhöhungen des Cholesterins und der Triglyceride im Serum.

Bei diesen Untersuchungen konnte festgestellt werden, daß alle Patienten mit erhöhten Werten Risikofaktoren aufwiesen, wie u.a. Diabetes mellitus, bestehende Fettstoffwechselstörungen oder Adipositas. Diese Erkenntnis bestätigten weitere Untersuchungen von GOLLNICK et al. (20, 21).

Die Frage, ob die von Vitamin A her bekannten Nebenwirkungen bei einer Überdosierung, wie sie auch bei der Behandlung mit aromatischem Retinoid auftreten, in einem Zusammenhang mit dem Stoffwechsel von Vitamin A im Organismus stehen, hat LAUHARANTA (31) untersucht. Bei einer Langzeitbehandlung mit Etretinat bis zu 15 Monaten hat er die Blutspiegel von Vitamin A, dem Retinol-bindenden Protein (RBP) und Präalbumin, die den Vitamin A-Transport-

Komplex bilden, bestimmt. Er stellte keine Veränderungen fest, die auf eine Wechselwirkung zwischen Vitamin A bzw. seinem Transport im Blut und der oralen Behandlung mit dem synthetischem Retinoid hindeuteten. Dementsprechend konnten bei der Untersuchung der Pharmakokinetik der Retinoide VAHLQUIST et al. (69) zeigen, daß diese hauptsächlich an Albumin und Lipoproteine gebunden werden und den physiologischen Stoffwechselweg von Vitamin A nicht beeinflussen.

Zur Pharmakokinetik der aromatischen Retinoide stellte PARAVICINI (49) fest, daß sich Plasmaspiegel noch bis zu 140 Tagen nach Absetzen der Medikation nachweisen lassen und die Halbwertszeit der Elimination bis zu 100 Tagen beträgt. Dies ist eine wichtige Erkenntnis in Bezug auf die Teratogenität, die hier ähnlich wie bei Überdosierung von Vitamin A gegeben ist. Bisher sind 19 Abbauprodukte des oralen Retinoids Etretinat bekannt, die zu etwa 20 % mit dem Urin ausgeschieden werden, während zwischen 60-80 % mit Glukuronsäure konjugiert über die Galle eliminiert werden.

ROLLMANN und VAHLQUIST (59) konnten noch zeigen, daß Etretinat eine Woche nach Ende der Behandlung in der Epidermis nicht mehr, aber im subkutanen Fettgewebe noch einige Monate später nachgewiesen werden kann. Möglicherweise besteht deshalb bei übergewichtigen Patienten ein erhöhtes Akkumulationsrisiko.

Das Verhalten der lipolytischen Aktivität des Serums vor und unter 13-cis-Retinsäure bei parenteraler Fettbelastung untersuchten GOLLNICK et al. (23). Es sollte geprüft werden, ob der medikamentenbedingten Hypertriglyceridämie eine Störung der Elimination für exogene bzw. endogene Triglyceride zugrunde liegt. Denn wie schon beschrieben, ist nicht nur diesem Medikament, sondern auch anderen Retinoiden als Nebenwirkung eine Beeinflussung der Serumlipide eigen. Die Ergebnisse zeigten, daß der Serumtriglyceridanstieg unter Etretinat- bzw. 13-cis-Retinsäure-Therapie am ehesten durch die verzögerte Hydrolyse der exogenen Lipomikronen bedingt ist. Ein Einfluß der 13-cis-Retinsäure auf

Auch von GOLLNICK wurden auf dem Internationalen Dermatologischen Symposium 1980 in Berlin bei der Therapie mit oralen Retinoiden ein Ansteigen der Triglyceride und des Cholesterins beschrieben (65). Mit Etretinat behandelten GROSS et al. (26) eine Gruppe von 20 Männern mit cystischer Akne und fünf Patienten mit Psoriasis. Auch hier kam es zu einem statistisch signifikanten Anstieg der Triglyceride. Das Serumcholesterin stieg ebenfalls an, erreichte aber nicht den pathologischen Bereich. Bestätigt wurden diese Resultate von ELLIS et al. (10) bei der Psoriasisbehandlung mit Etretinat.

ORFANOS et al. (47) kamen auf Grund eigener, vorläufiger und orientierender Daten zu der Schlußfolgerung, daß bei oraler Therapie Schwankungen des Blutfettspiegels an einem größeren Krankenkollektiv sorgfältig kontrolliert werden müssen. In der Annahme, daß bestimmte Patienten als Risikogruppe anzusehen sind, untersuchten GOLLNICK und ORFANOS (18) das Verhalten von Triglyceriden und Cholesterin im Serum unter der Behandlung mit aromatischem Retinoid und ebenfalls GOLLNICK et al. (19) die gleichen Werte bei der Behandlung mit 13-cis-Retinsäure. In beiden Gruppen kam es zu Erhöhungen des Cholesterins und der Triglyceride im Serum.

Bei diesen Untersuchungen konnte festgestellt werden, daß alle Patienten mit erhöhten Werten Risikofaktoren aufwiesen, wie u.a. Diabetes mellitus, bestehende Fettstoffwechselstörungen oder Adipositas. Diese Erkenntnis bestätigten weitere Untersuchungen von GOLLNICK et al. (20, 21).

Die Frage, ob die von Vitamin A her bekannten Nebenwirkungen bei einer Überdosierung, wie sie auch bei der Behandlung mit aromatischem Retinoid auftreten, in einem Zusammenhang mit dem Stoffwechsel von Vitamin A im Organismus stehen, hat LAUHARANTA (31) untersucht. Bei einer Langzeitbehandlung mit Etretinat bis zu 15 Monaten hat er die Blutspiegel von Vitamin A, dem Retinol-bindenden Protein (RBP) und Präalbumin, die den Vitamin A-Transport-

Komplex bilden, bestimmt. Er stellte keine Veränderungen fest, die auf eine Wechselwirkung zwischen Vitamin A bzw. seinem Transport im Blut und der oralen Behandlung mit dem synthetischem Retinoid hindeuteten. Dementsprechend konnten bei der Untersuchung der Pharmakokinetik der Retinoide VAHLQUIST et al. (69) zeigen, daß diese hauptsächlich an Albumin und Lipoproteine gebunden werden und den physiologischen Stoffwechselweg von Vitamin A nicht beeinflussen.

Zur Pharmakokinetik der aromatischen Retinoide stellte PARAVICINI (49) fest, daß sich Plasmaspiegel noch bis zu 140 Tagen nach Absetzen der Medikation nachweisen lassen und die Halbwertszeit der Elimination bis zu 100 Tagen beträgt. Dies ist eine wichtige Erkenntnis in Bezug auf die Teratogenität, die hier ähnlich wie bei Überdosierung von Vitamin A gegeben ist. Bisher sind 19 Abbauprodukte des oralen Retinoids Etretinat bekannt, die zu etwa 20 % mit dem Urin ausgeschieden werden, während zwischen 60-80 % mit Glukuronsäure konjugiert über die Galle eliminiert werden.

ROLLMANN und VAHLQUIST (59) konnten noch zeigen, daß Etretinat eine Woche nach Ende der Behandlung in der Epidermis nicht mehr, aber im subkutanen Fettgewebe noch einige Monate später nachgewiesen werden kann. Möglicherweise besteht deshalb bei übergewichtigen Patienten ein erhöhtes Akkumulationsrisiko.

Das Verhalten der lipolytischen Aktivität des Serums vor und unter 13-cis-Retinsäure bei parenteraler Fettbelastung untersuchten GOLLNICK et al. (23). Es sollte geprüft werden, ob der medikamentenbedingten Hypertriglyceridämie eine Störung der Elimination für exogene bzw. endogene Triglyceride zugrunde liegt. Denn wie schon beschrieben, ist nicht nur diesem Medikament, sondern auch anderen Retinoiden als Nebenwirkung eine Beeinflussung der Serumlipide eigen. Die Ergebnisse zeigten, daß der Serumtriglyceridanstieg unter Etretinat- bzw. 13-cis-Retinsäure-Therapie am ehesten durch die verzögerte Hydrolyse der exogenen Lipomikronen bedingt ist. Ein Einfluß der 13-cis-Retinsäure auf

die Synthese endogener Triglyceride konnte nicht gesichert werden.

Somit kann einleitend abgeschlossen werden, daß es unter oraler Behandlung mit aromatischen Retinoiden zu einem Anstieg der Blutfettwerte kommen kann, möglicherweise auf dem Boden eines verzögerten Abbaus exogen zugeführter Lipide.

2. FRAGESTELLUNG

An einem größeren Patientenkollektiv, das an der Universitäts-Hautklinik und Poliklinik, Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin, wegen verschiedener Hautkrankheiten mit dem aromatischem Retinoid Ro 10-9359 (Etretinat) behandelt wurde, sollte genauer geprüft werden, welche Veränderungen dieses Medikament auf den Lipidstoffwechsel bewirkt.

Aus den Unterlagen der Patienten, die aus unterschiedlicher Indikation einer oralen Retinoid-Therapie unterzogen wurden, sind die entsprechenden Daten herausgesucht und statistisch ausgewertet worden.

In dieser Arbeit soll zu folgenden Fragen Stellung genommen werden.

1. Kommt es unter der Behandlung mit Etretinat zu signifikanten Erhöhungen der Blutfettwerte?
2. Gibt es zwischen den einzelnen Indikationsgruppen Unterschiede in Hinblick auf das Verhalten des Lipidstoffwechsels?
3. Welchen Einfluß haben beispielsweise Alter, Geschlecht oder bestimmte Begleiterkrankungen auf die Blutfettwerte unter oraler Retinoid-Therapie?
4. Besteht ein Zusammenhang zwischen der absoluten bzw. relativen Tagesdosis des oralen Retinoids Etretinat und einer eventuellen Erhöhung von Cholesterin und Triglyceriden im Serum?
5. Welche Auswirkung haben Verringerung oder Erhöhung der Dosis auf das Verhalten der Blutfettwerte?
6. Hat die Dauer der Behandlung einen Einfluß auf Veränderungen dieser Werte?

Hierzu wird in einer geschlossenen biometrischen Darstellung Stellung genommen.

3. MATERIAL UND METHODE

3.1. Patienten

In die Auswertung wurden 67 Patienten der Universitäts-Hautklinik und Poliklinik, Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin, einbezogen. Diese wurden wegen verschiedener Dermatosen entweder stationär mit nachfolgender ambulanter Weiterbehandlung oder ausschließlich ambulant mit dem synthetischem Retinoid Ro 10-9359 (Etretinat, Tigason^{R}*) behandelt. Die Sichtung der Patientenunterlagen wurde mit einem Stichtag beendet, d.h., die bis dahin vorliegenden Daten gingen in die Auswertung ein, aber die Behandlung mußte noch nicht abgeschlossen sein.

3.2. Auswahl der Daten

Für die statistische Auswertung wurden die nachfolgenden Parameter herangezogen:

1. Alter
2. Geschlecht
3. Körpergröße in cm
4. Körpergewicht in kg
5. Diagnose der Hauterkrankung
6. Behandlungsdauer
7. Erhobene Triglyceridwerte im Serum
8. Erhobene Cholesterinwerte im Serum
9. Dosierung des Medikamentes

---

* Ro 10-9359 (Etretinat) befindet sich seit November 1982 als Tigason^{R} in der Bundesrepublik Deutschland im Handel. Das Fertigarzneimittel steht in Kapselform mit 10 mg bzw. 25 mg Etretinat zur Verfügung.

Zu den Punkten 7, 8 und 9 muß bemerkt werden, daß nicht bei allen Patienten Ausgangswerte vor Therapiebeginn vorlagen und die Laborbestimmungen der Blutfettwerte durchaus zeitlich nicht unbedingt mit einer Änderung der Retinoiddosis korrelieren mußten. Insgesamt gab es im erfaßten Kollektiv 293 Dosisänderungen, aber 479 Meßwerte für Cholesterin und Triglyceride im Behandlungsverlauf (pro Patient zwischen 3 und 19 Laborwerten). Aus diesem Grunde wurde jeder Labortag explizit ausgewiesen; daneben wurde die aktuelle Einzeldosis notiert.

Zusätzlich wurden weitere Parameter in die Auswertung aufgenommen, da sie Lipiderhöhungen induzieren oder mit solchen Erhöhungen gehäuft einhergehen können:

- Nikotingenuß (nach Angaben der Patienten mit "ja" oder "nein" beantwortet)
- Alkoholgenuß (nach Angaben der Patienten mit "nein", "gelegentlich" oder "oft" beantwortet)
- Diabetes mellitus
- Adipositas (bewertet nach der Broca-Formel +10 % und darüber)
- präexistente Fettstoffwechselstörungen, also pathologische Ausgangswerte vor Beginn der Therapie

Eine lipidsenkende oder anderweitig lipiderhöhende Begleitmedikation lag bei keinem Patienten vor.

3.3. Bestimmungsmethode der Blutfettwerte

Die Triglyceridbestimmung erfolgte mit einer enzymatischen Triglycerid-Kinase-Methode nach EGGSTEIN und KREUTZ (9).
Die Cholesterinwerte wurden enzymatisch mit einer Cholesterin-Oxidase-Methode nach RÖSCHLAU (58) bestimmt.
Vor den Blutabnahmen wurden sämtliche Patienten zu einer zwölfstündigen Nahrungskarenz aufgefordert, so daß die erhobenen Daten Nüchternblutwerte sind.

3.4. Normalbereiche

In der Literatur (2, 8, 28, 57, 74) bestehen bei der Festlegung der Normalwerte für die Blutfette erhebliche Differenzen. In der vorliegenden Arbeit wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Grenzbereiche angesetzt, die bei Cholesterin noch nach Geschlecht und Lebensalter unterschiedlich sind (Daten des Zentrallabors des Klinikum Steglitz, Tabelle 1).

Triglyceride (Tg) mmol/l	Beurteilung
bis 1,69	normal
1,70-2,26	grenzwertig
ab 2,27	erhöht

Gesamtcholesterin (Chol) mmol/l	Beurteilung
bis 6,39	normal
6,40-6,85	grenzwertig männlich bis 49 Jahre
6,40-8,59	grenzwertig männlich ab 50 Jahre
6,40-6,88	grenzwertig weiblich bis 39 Jahre
6,40-7,32	grenzwertig weiblich bis 49 Jahre
6,40-7,86	grenzwertig weiblich ab 50 Jahre
alle Werte über den entsprechenden Grenzwerten	erhöht

Tabelle 1: Normalwerte für Triglyceride und Cholesterin im Serum in mmol/l

3.5. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung aller Werte im Vergleich zueinander bzw. in Bezug auf die erhobenen Parameter erfolgte mittels elektronischer Datenverarbeitung (EDV) nach dem SPSS-Programm (statistical package for the social sciences) auf IBM 4341 und Wang 2200 MVP Computern.

Die angewendeten deskriptiven und prüfstatistischen Methoden sind der Art der erhobenen Daten angepaßt. Da es sich um eine retrospektive Analyse vorhandenen Datenmaterials handelt, sind im Einzelfall die Gruppengrößen relevanter Subkollektive nicht homogen. Bei den hier verwendeten Verfahren ist jedoch durch diese Tatsache keine Einschränkung der Aussagefähigkeit gegeben, obwohl sich die Heterogenität des Datenmaterials in bezug auf die zeitliche Folge der Befunde sowie der Dosisänderungen während der Behandlung erschwerend auf eine geschlossene biometrische Auswertung auswirkten.

Die relevanten qualitativen Daten wurden deskriptiv in Form von Kreuztabellen aufbereitet und diese mit dem Chi-Quadrat-Test auf Verteilungsunterschiede überprüft.
Im Falle von Vier-Felder- bzw. Sechs-Felder-Tafeln wurde die Überprüfung mit dem nach Yates korrigierten Chi-Quadrat-Test vorgenommen (6).
Die Tabellen wurden wie folgt entsprechend dem verwendeten Programm ausgedruckt:

	V30			
COUNT ROW PCT COL PCT TOT PCT	PSORIASIS	LICHEN R ÜBER	SONSTIGE	ROW TOTAL
V15	1.00	2.00	3.00	
1.00 MAENNLICH	13 48.1 39.4 19.4	5 18.5 33.3 7.5	9 33.3 42.9 13.4	27 40.3
2.00 WEIBLICH	20 50.0 60.6 29.9	8 20.0 61.5 11.9	12 30.0 57.1 17.9	40 59.7
COLUMN TOTAL	33 49.3	13 19.4	21 31.3	67 100.0

CHI SQUARE = 0.03660 WITH 2 DEGREES OF FREEDOM

SIGNIFICANCE = 0.9576

Quantitative Daten wurden deskriptiv durch Mittelwert und Standardabweichung der Meßwerte ($x \pm s$) angegeben.
Der prüfstatistische Mittelwertsvergleich von quantitativen Daten aus Subkollektiven wurde mit der einfachen Varianzanalyse vorgenommen. Laborparameter und Daten wie Alter, Geschlecht etc. sind normalverteilt und rechtfertigen somit diese Vorgehensweise.
Im Falle eines Mittelwertvergleichs aus zwei Gruppen entspricht die Varianzanalyse dem t-Test für unabhängige Stichproben.

Eine Analyse des möglichen Zusammenhanges quantitativer Daten wurde mit der linearen Regressionsrechnung vorgenommen. Der hier ermittelte Korrelationskoeffizient R gilt als Maß einer Abhängigkeit einer Variablen von einer anderen. Korrelationskoeffizienten < 0.40 lassen keine klinisch relevanten Aussagen über einen möglichen Zusammenhang zu.

Als Signifikanzniveau wurde $\alpha < 0.01$ festgelegt; Irrtumswahrscheinlichkeiten von < 0.10 werden als Tendenzen interpretiert (61, 62, 72).

4. ERGEBNISSE

4.2. Beschreibung des Kollektivs

In die Untersuchung wurden die Daten von 67 Patienten (27 Männer = 40,3 %; 40 Frauen = 59,7 %) im Alter von 19 bis 82 Jahren ($x \pm s$ = 51,7 ± 17 Jahre) einbezogen. Die durchschnittliche Körpergröße betrug 167 ± 8 cm bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 67 ± 13 kg.

4.2. Diagnosen

Bei den Patienten wurden insgesamt 17 verschiedene Diagnosen erhoben, wobei das Kollektiv der an Psoriasis Erkrankten mit 49,2 % am häufigsten vertreten war.
Eine Darstellung für das gesamte Kollektiv gibt die Tabelle 2 wieder.

Pat.Nr.	Alter	Geschlecht	Größe cm	Gewicht kg	Diabetes	Alkohol-konsum	Adipositas	Nikotin-konsum
Diagnose: Psoriasis vulgaris n=22 (32,8%)								
1 H.H.	72	m *	178	78,0	Ø	Ø	Ø	Ø
2 S.H.	51	m	164	70,3	Ø	Ø	Ø	Ø
3 M.W.	75	m	163	59,5	Ø	ja	Ø	ja
4 S.M.	82	w	160	54,8	ja	Ø	Ø	ja
5 D.I.	54	w	160	42,9	Ø	Ø	Ø	ja
6 H.I.	56	w	160	60,0	Ø	ja	Ø	Ø
7 K.I.	31	w	156	43,0	Ø	Ø	Ø	ja
8 D.W.	45	w	152	45,5	Ø	Ø	Ø	Ø
9 K.C.	72	w	156	52,7	Ø	Ø	Ø	ja
10 B.E.	80	w **	168	74,0	ja	Ø	Ø	Ø
11 R.E.	76	m	169	70,0	Ø	Ø	Ø	ja
12 R.P.	44	m	172	65,0	Ø	Ø	Ø	Ø
13 M.R.	39	w	163	61,0	Ø	ja	Ø	Ø
14 E.S.	29	w	163	43,2	Ø	ja	Ø	ja
15 W.H.	67	m **	173	78,2	Ø	Ø	Ø	ja
16 S.F.	64	w	162	74,0	Ø	Ø	ja	Ø
17 O.E.	52	w	164	75,3	Ø	Ø	ja	Ø
18 D.R.	33	m	175	63,2	Ø	Ø	Ø	ja
19 M.M.	46	m	173	90,0	Ø	Ø	ja	ja
20 S.D.	47	m	183	88,5	Ø	Ø	Ø	Ø
21 G.G.	68	m	153	56,0	Ø	ja	Ø	ja
22 T.E.	80	w **	156	60,4	ja	Ø	Ø	Ø
Diagnose: Psoriasis pustulosa n=11 (16,4%)								
23 D.T.	51	w	164	86,5	ja	Ø	ja	Ø
24 B.M.	79	w	163	50,0	ja	Ø	Ø	Ø
25 J.C.	47	w	170	62,0	Ø	Ø	Ø	ja
26 S.W.	46	w	163	91,4	Ø	Ø	ja	Ø
27 A.R.	45	m **	163	74,3	Ø	ja	ja	ja

Pat.Nr.	Alter	Geschlecht	Größe cm	Gewicht kg	Diabetes	Alkohol-konsum	Adipositas	Nikotin-konsum
28 H.H.	27	m	164	81,0	Ø	Ø	ja	ja
29 B.M.	59	w	165	75,0	Ø	Ø	ja	ja
30 H.B.	39	m	179	64,0	Ø	ja	Ø	ja
31 M.G.	67	w *	166	60,0	Ø	Ø	Ø	ja
32 S.H.	71	w *	162	54,0	Ø	Ø	Ø	ja
33 F.E.	47	w	170	72,0	Ø	Ø	Ø	Ø
Diagnose: Lichen ruber planus n=6 (9,0%)								
34 A.W.	51	m	184	79,0	Ø	Ø	Ø	Ø
35 M.G.	36	m *	188	95,8	Ø	Ø	Ø	ja
36 B.B.	21	w	162	62,0	Ø	Ø	Ø	ja
37 S.G.	43	m	168	62,0	Ø	Ø	Ø	ja
38 P.J.	66	w *	164	70,0	Ø	Ø	Ø	Ø
39 K.R.	47	m	185	80,0	Ø	Ø	Ø	Ø
Diagnose: Lichen ruber verrucosae n=3 (4,5%)								
40 G.F.	36	w	163	82,0	Ø	Ø	ja	Ø
41 L.W.	49	w	165	65,0	Ø	Ø	Ø	Ø
42 L.H.	50	m *	165	76,0	Ø	Ø	ja	ja
Diagnose: Lichen ruber follicularis n=2 (3,0%)								
43 B.G.	61	w *	158	62,0	Ø	ja	Ø	Ø
44 D.I.	50	w	176	80,0	Ø	Ø	Ø	Ø
Diagnose: Lichen ruber mucosae n=2 (3,0%)								
45 K.R.	65	w	165	59,0	Ø	Ø	Ø	Ø
46 H.M.	39	w *	162	60,0	Ø	Ø	Ø	Ø

Pat.Nr.	Alter	Geschlecht	Größe cm	Gewicht kg	Diabetes	Alkohol-konsum	Adipositas	Nikotin-konsum
			Diagnose: Morbus Reiter n=4 (6,0%)					
47 B.J.	37	m	181	78,0	Ø	ja	Ø	ja
48 N.G.	41	m	173	67,0	Ø	ja	Ø	ja
49 K.P.	26	m	173	60,0	Ø	ja	Ø	ja
50 K.G.	40	m	176	85,4	Ø	ja	ja	ja
			Diagnose: Ichthyosen n=3 (4,5%)					
51 S.H.	19	m	171	55,0	Ø	Ø	Ø	Ø
52 H.H.	54	w **	158	63,7	ja	Ø	Ø	ja
53 R.J.	38	m *	178	75,0	Ø	Ø	Ø	ja
			Diagnose: Sezary-Syndrom n=2 (3,0%)					
54 G.C.	43	w	158	55,5	ja	Ø	Ø	Ø
55 W.J.	80	w	160	55,0	ja	Ø	Ø	Ø
			Diagnose: Morphaea n=2 (3,0%)					
56 B.M.	40	w	165	70,0	Ø	Ø	Ø	Ø
57 R.S.	58	w	165	42,0	Ø	Ø	Ø	ja
			Diagnose: Basaliome n=2 (3,0%)					
58 F.H.	69	w	160	59,0	Ø	Ø	Ø	Ø
59 G.M.	67	w *	158	45,3	Ø	Ø	Ø	ja

Pat.Nr.	Alter	Geschlecht	Größe cm	Gewicht kg	Diabetes	Alkohol-konsum	Adipositas	Nikotin-konsum
Diagnose: Richner-Hanhart-Syndrom n=2 (3,0%)								
60 K.C.	75	w **	154	51,7	ja	Ø	Ø	ja
61 K.A.	75	w	163	69,0	Ø	Ø	Ø	Ø
Diagnose: Erythematodes cut. diss. n=2 (3,0%)								
62 W.R.	32	w	172	78,0	Ø	Ø	Ø	ja
63 K.B.	40	w *	165	52,0	ja	Ø	Ø	ja
Diagnose: Morbus Darier n=1 (1,5%)								
64 S.C.	57	w	168	52,0	Ø	Ø	Ø	ja
Diagnose: Pemphigus herpetiformis n=1 (1,5%)								
65 S.H.	71	m	171	72,0	Ø	ja	Ø	ja
Diagnose: Gramneg.Fußinfekt n=1 (1,5%)								
66 B.R.	51	m	169	84,0	Ø	ja	ja	ja
Diagnose: Neurodermitis const. n=1 (1,5%)								
67 G.R.	20	m	180	65,4	Ø	Ø	Ø	ja

Tabelle 2: Aufschlüsselung des Patientenkollektivs (n=67)

* erhöhter Ausgangswert Cholesterin
** erhöhter Ausgangswert Triglyceride

Die Diagnosen waren über die Geschlechter etwa gleich verteilt (Tabelle 3).

Geschlecht	Diagnosen		
	Psoriasis v.	Lichen r.	Sonstige*
männlich			
– absolut	13	5	9
– relativ	19,4 %	7,5 %	13,4 %
weiblich			
– absolut	20	8	12
– relativ	29,9 %	11,9 %	17,9 %
gesamt			
– absolut	33	13	21
– relativ	49,3 %	19,4 %	31,3 %

p = 0,96 n. s.

Tabelle 3: Verteilung der Diagnosen nach Geschlecht
*siehe Tabelle 2

4.3. Behandlungsdauer

Die mittlere Behandlungsdauer betrug ca. sechs Monate (187 ± 148 Tage, Median 140 Tage).
Die kürzeste Behandlungsdauer war 32 Tage, die längste 683 Tage. Bei 47 Patienten war die Behandlung abgeschlossen, bei 20 Patienten dauerte die Behandlung zum Zeitpunkt der Untersuchung noch an.

4.4. Dosierung des Retinoids

Im Laufe der gesamten Behandlung erhielten die Patienten durchschnittlich eine absolute Dosis von 38,9 ± 12,5 mg Etretinat pro Tag.
Die geringste Durchschnittsdosierung betrug 20,2 mg, die höchste 74,8 mg. Der Median lag bei 40,2 mg pro Tag.

Umgerechnet auf mg/kg Körpergewicht wurde eine durchschnittliche Tagesdosis von 0,6 ± 0,2 mg/kg KG verabreicht. Die mittlere über den gesamten Behandlungszeitraum kumulierte Dosis betrug 7405 ± 6792 mg.

4.5. Cholesterin

4.5.1. Ausgangswerte

Ausgangswerte für Cholesterin wurden insgesamt bei 57 Patienten bestimmt. Sie waren vor Behandlungsbeginn bei 27 Patienten (47,8 %) normal, bei 19 Patienten (33,3 %) grenzwertig und bei 11 Patienten (19,3 %) erhöht. Bei 10 aus dem Gesamtkollektiv von 67 Patienten lagen keine Ausgangsbefunde vor.

Der durchschnittliche Cholesterin-Ausgangswert lag bei diesen 57 Patienten mit 6,48 ± 1,7 mmol/l im Grenzbereich.
Bei den Cholesterin-Ausgangswerten bestand kein statistischer Unterschied zwischen Männern und Frauen ($p=0.56$ n.s.).
Ebenso bestand zwischen den einzelnen Diagnosegruppen (unterteilt in Psoriasis, Lichen ruber und Sonstige) kein Unterschied ($p=0.61$ n.s.). Demgegenüber fand sich bei Patienten über 40 Jahre alt eine Tendenz zu höheren Cholesterin-Ausgangswerten ($p<0.10$).

Von den 57 Patienten hatten 18 normale Ausgangswerte (sowohl für Cholesterin als auch für Triglyceride), keinen Diabetes mellitus, keine Adipositas sowie keinen Alkohol- und Nikotinkonsum.

Dagegen hatten 39 Patienten entweder erhöhte Ausgangswerte und/oder zusätzlich noch eines oder auch mehrere der vorher genannten Merkmale. Somit ergaben sich zwei Patientenkollektive, die in der weiteren statistischen Auswertung auch immer miteinander verglichen wurden. Das erste Kollektiv aus 18 Patienten wurde als Gruppe "ohne Risikofaktoren", das zweite aus 39 Patienten

als Gruppe "mit Risikofaktoren" bezeichnet (für alle nachfolgenden Tabellen, in denen diese beiden Gruppen aufgeführt wurden, galt die vorgenannte Aufteilung).

Bei den Ausgangswerten für Cholesterin ergab die Aufteilung in eine Gruppe ohne und eine mit Risikofaktoren signifikant höhere Werte ($p < 0.05$) für die Risikogruppe, während der Mittelwert bei den Kranken ohne diese Risikofaktoren im Normbereich lag (Tabelle 4).

Patienten	n	Mittelwert $\bar{x}$	Stand.-abw. s	Min	Max
ohne Risikofaktoren	18	5,66	1,16	3,52	7,60
mit Risikofaktoren	39	6,87	1,79	3,51	10,90
gesamt	57	6,48	1,71	3,51	10,90

$p < 0,05$

Tabelle 4: Ausgangswerte für Cholesterin (mmol/l)

4.5.2. Cholesterinwerte während der Retinoid-Behandlung

Der Mittelwert der während des gesamten Behandlungszeitraumes erhobenen Cholesterinwerte betrug 6,9 $\pm$ 1,7 mmol/l. Dieser Wert ist für die männlichen Patienten bis 49 Jahre (n=16) und die weiblichen bis 39 Jahre (n=5) als erhöht, für alle übrigen als grenzwertig anzusehen.

Dabei zeigte die Gruppe der 39 Patienten mit den genannten Risikofaktoren während der Behandlung signifikant höhere Werte ($p < 0.01$) als diejenigen Kranken ohne solche Faktoren (Tabelle 5).

Der Mittelwert des Cholesterinspiegels lag hier mit 7,06 vs. 6,53 mmol/l vergleichsweise signifikant höher. Betrachtet man allerdings die Absolutwerte des Cholesterinanstiegs, so ist es auffällig, daß der Anstieg bei den Patienten ohne Risikofaktoren wesentlich höher ausfiel, nämlich von 5,66 auf 6.53 mmol/l, im Gegensatz zu der Risikogruppe, bei der die Werte lediglich von 6,87 auf 7,06 mmol/l anstiegen. Obwohl die Gruppe der Patienten ohne Risikofaktoren im Mittelwert gerade den Grenzbereich erfaßte, ist somit die Wahrscheinlichkeit für Erhöhungen des Cholesterins bei dem Einzelnen unter Etretinat-Therapie ebenso gegeben. Bemerkenswerterweise lag hier der Maximalwert mit 13,60 mmol/l auch wesentlich höher als in der Risikogruppe (11,90 mmol/l).

Patienten	Anzahl der Messungen	Mittelwert $\bar{x}$	Stand.-abw. s	Min	Max
ohne Risikofaktoren n = 18	175	6,53	1,69	3,18	13,60
mit Risikofaktoren n = 39	303	7,06	1,62	3,10	11,90
gesamt n = 57	478	6,87	1,67	3,10	13,60

$p < 0,01$

Tabelle 5: Serumwerte von Cholesterin (mmol/l) unter Etretinat - Gesamtzeitraum

Von der Gesamtzahl der Messungen wurden bei den Cholesterinwerten 41,7 % als normal, 27,7 % als grenzwertig und 30.6 % als erhöht gegenüber den Ausgangswerten angesehen (Tabelle 6). Werden diese Werte in zwei Gruppen aufgeteilt, so ergaben sich wiederum für die bereits definierte Risikogruppe signifikant höhere Werte ($p < 0.01$) sowohl im grenzwertigen als auch im pathologischen Wertbereich.

Auch wenn in der Nicht-Risikogruppe ein Viertel der Cholesterinwerte im pathologischen Bereich lagen (gegenüber einem Drittel aller Werte bei der Risikogruppe), waren immerhin über die Hälfte der Werte (52,9 %) normal, während in der Risikogruppe hingegen nur 35,8 % der Werte im Normbereich lagen.

Patienten	Serumcholesterin		
	normal	grenzwertig	erhöht
gesamt n = 57	199 41,7%	132 27,7%	146 30,6%
ohne Risikofaktoren n = 18	91 52,0%	38 21,7%	46 26,3%
mit Risikofaktoren n = 39	108 35,8%	94 31,1%	100 33,1%

p = 0,01

Tabelle 6: Verteilung der Cholesterinwerte unter Etretinat - Gesamtzeitraum

4.5.3. Cholesterinwerte und Retinoid-Dosierung

Die Regressionsrechnung über den zu einem bestimmten Meßzeitpunkt vorliegenden Cholesterinwert und der verabreichten absoluten Tagesdosis im mg zeigte keine Dosisabhängigkeit (Korrelationskoeffizient R = -0.112).
Ebenso bestand kein Zusammenhang zwischen der Höhe des Cholesterinwertes und der Tagesdosis in mg/kg Körpergewicht (R = -0.116).
Der Median der Retinoiddosis lag bei 40,2 mg pro Tag (siehe 4.4).

Wird das Kollektiv unterteilt, und zwar in jene Patienten, die entweder weniger bzw. mehr als 40 mg/Tag absolute Retinoiddosis erhielten, so ergab die Analyse Mittelwertunterschiede im Gesamtverlauf der Cholesterinbestimmungen: die Mittelwerte lagen für die niedrigere bzw. höhere Dosis bei 7,03 $\pm$ 1,69 mmol/l vs. 6,72 $\pm$ 1,57 mmol/l mit einer Signifikanz von $p < 0.05$.

Der qualitative Vergleich eines jeweils aktuellen Cholesterinwertes und der dazugehörigen Dosierung mit der vorausgegangenen Bestimmung und dieser Retinoiddosis ergab, daß eine Dosiserhöhung bzw. -erniedrigung nicht überzufällig zu höheren bzw. niedrigeren Cholesterinwerten führte. Von den 448 Meßwerten war bei geringerer, unveränderter oder höherer Retinoiddosis der Cholesterinwert in 45,5 % der Fälle gefallen, bei 0,2 % gleich geblieben und in 54,2 % gestiegen (Tabelle 7).

Änderung der Cholesterinwerte	Änderung der Retinoiddosis		
	geringer	unverändert	höher
gesunken	64	118	22
	14,3%	26,3%	4,9%
unverändert	1	0	0
	0,2%	0	0
gestiegen	63	150	30
	14,1%	33,5%	6,7%
gesamt	128	268	52
	28,6%	59,8%	11,6%

p = 0,38 n.s.

Tabelle 7: Veränderungen der Cholesterinwerte unter Etretinat - Gesamtmessungen n=448
Prüfung der Korrelation von Dosisänderung zu jeweils zuvor erhobenen Cholesterinwerten

4.5.4. Cholesterinwerte während der Retinoid-Behandlung in ausgewählten Teilkollektiven

Bei der Dichotomisierung der erhobenen Cholesterinwerte in eine Gruppe von Patienten mit Risikofaktoren und eine ohne zeigte sich, daß die Risikogruppe im Behandlungszeitraum einen signifikant höheren Cholesterinwert aufwies, als jene ohne Risiko (7,1 $\pm$ 1,6 mmol/l vs. 6.5 $\pm$ 1,7 mmol/l, $p < 0.01$; vgl. Tabelle 5).

Die Gruppe der Risikopatienten hatte in 64,2 % der Fälle (von 302 Meßwerten) grenzwertige bzw. erhöhte Cholesterinwerte, während bei der Gruppe ohne Risiko solche Werte nur in 48 % (von 175 Meßwerten) vorlagen. Die Verteilungen waren mit $p < 0.01$ signifikant unterschiedlich (vgl. Tabelle 6).

Bei beiden Gruppen war kein Zusammenhang zwischen dem Verhalten der Cholesterinwerte und einer Erhöhung oder Verminderung der Retinoiddosis, jeweils bezogen auf den zuvor liegenden Meßzeitpunkt festzustellen (Tabellen 8 und 9).

Änderung der Cholesterinwerte	Änderung der Retinoiddosis		
	geringer	unverändert	höher
gesunken	24	38	7
	15,4%	24,4%	4,5%
gestiegen	24	55	8
	15,4%	35,3%	5,1%
gesamt	48	93	15
	30,8%	59,6%	9,6%

p = 0,57 n.s.

Tabelle 8: Veränderungen der Cholesterinwerte unter Etretinat - Prüfung der Korrelation von Dosisänderung zu jeweils zuvor erhobenen Cholesterinwerten
Patienten ohne Risikofaktoren (n = 18)

Änderung der Cholesterinwerte	Änderung der Retinoiddosis		
	geringer	unverändert	höher
gesunken	37	72	11
	14,2%	27,7%	4,2%
gestiegen	33	86	21
	12,7%	33,1%	8,1%
gesamt	70	158	32
	26,9%	60,8%	12,3%

p = 0,21 n.s.

Tabelle 9: Veränderungen der Cholesterinwerte unter Etretinat - Prüfung der Korrelation von Dosisänderung zu jeweils zuvor erhobenen Cholesterinwerten
Patienten mit Risikofaktoren (n = 39)

Mit der Regressionsrechnung in Bezug auf die Zeit ließ sich während 6 Behandlungsmonaten bei der Analyse der Cholesterinwerte kein steigender bzw. fallender Wert finden. In der Gruppe der Patienten mit Risiko betrug der Regressionskoeffizient R=0.06215; in der ohne betrug R=0.04809.

Beim Vergleich des Kollektives aus denjenigen Patienten, die einen oder mehrere Risikofaktoren aufwiesen (Alkoholkonsum, Rauchen, Diabetes mellitus, Adipositas, erhöhte Cholesterin- oder Triglycerid-Ausgangswerte), zu dem zweiten Kollektiv ohne diese Risikofaktoren, ließ sich im Hinblick auf die Cholesterinspiegel während der Behandlung ein signifikanter Unterschied feststellen:

$$7{,}0 \pm 1{,}7 \text{ mmol/l vs. } 6{,}4 \pm 1{,}4 \text{ mmol/l, } p < 0.01$$

Der Mittelwert aller bestimmten Cholesterinwerte während der Behandlung mit Etretinat bei den Patienten, die keinen der vorher beschriebenen Risikofaktoren aufwiesen (18 Patienten, Meßwerte n=83) lag mit

$$6{,}45 \pm 1{,}42 \text{ mmol/l}$$

fast noch im Normalbereich.

Verglich man dazu die entsprechenden Werte bei den Patienten mit einem der nachfolgenden Merkmale, ergaben sich signifikante Unterschiede bei

- Alkoholkonsum (14 Patienten, Meßwerte n=88)
  $7{,}35 \pm 1{,}88$ mmol/l $\quad p < 0.01$
- Rauchen (37 Patienten, Meßwerte n=229)
  $6{,}98 \pm 1{,}60$ mmol/l $\quad p < 0.01$
- Adipositas (12 Patienten, Meßwerte n=81)
  $7{,}45 \pm 1{,}38$ mmol/l $\quad p < 0.01$

bezüglich der Cholesterinwerte.

Demgegenüber führte das Vorhandensein eines Diabetes mellitus nicht zu signifikanten Erhöhungen (10 Patienten, Meßwerte n=76)
$6{,}79 \pm 1{,}38$ mmol/l $\quad p=0.21$ n.s.
und ist somit nicht als Risikofaktor für eine orale Retinoid-Therapie mit Etretinat anzusehen.

Zu den Cholesterinwerten unter Behandlung mit Etretinat konnte gezeigt werden, daß Nikotin- und Alkoholkonsum sowie eine bestehende Adipositas eindeutig als Risikofaktoren für ein Ansteigen dieses Wertes angenommen werden können.

Nicht unerheblich sollte dabei aber bleiben, daß auch ein bestimmtes Alter oder möglicherweise erhöhte Ausgangswerte bzw. ein Diabetes mellitus bzw. diese Faktoren zusammen ein Ansteigen der Werte unter Therapie verursachen können.

4.6. Triglyceride

4.6.1. Ausgangswerte

Ausgangswerte für Triglyceride wurden insgesamt bei 57 Patienten bestimmt. Sie waren vor Behandlungsbeginn bei 38 Patienten (66,7 %) normal, bei 13 Patienten (22,8 %) grenzwertig und bei 6 Patienten (10,5 %) erhöht. Bei 10 aus dem Gesamtkollektiv von 67 Patienten lagen keine Ausgangsbefunde vor.
Der durchschnittliche Triglycerid-Ausgangswert lag bei diesen 57 Patienten mit 1,57 $\pm$ 1,06 mmol/l im Normalbereich.

Bei den Triglycerid-Ausgangswerten bestand kein Unterschied zwischen Männern und Frauen (p=0.91 n.s.), den verschiedenen, wie unter 4.5.1. aufgeteilten Diagnosegruppen (p=0.59 n.s.) sowie den Altersgruppen unter bzw. über 40 Jahre (p=0.26 n.s.).

Bei den Ausgangwerten für Triglyceride ergab die wie unter 4.5.1. beschriebene Aufteilung des Patientenkollektivs in eine Gruppe ohne und eine mit Risikofaktoren keine signifkanten Unterschiede (p = 0,54) der Triglyceridwerte (Tabelle 10).

Patienten	n	Mittelwert $\bar{x}$	Stand.-abw. s	Min	Max
ohne Risikofaktoren	18	1,40	0,74	0,74	3,84
mit Risikofaktoren	39	1,64	1,18	0,65	7,48
gesamt	57	1,57	1,06	0,65	7,48

p = 0,54 n.s.

Tabelle 10: Ausgangswerte für Triglyceride (mmol/l)

4.6.2. Triglyceridwerte während der Retinoid-Behandlung

Der Mittelwert der während des gesamten Behandlungszeitraumes erhobenen Triglyceridwerte betrug 2,0 ± 1,3 mmol/l.
Dieser Wert lag im Grenzbereich.

Dabei zeigte die Gruppe der 39 Patienten mit den genannten Risikofaktoren während der Behandlung signifikant höhere Werte ($p < 0.01$), als diejenigen Kranken ohne solche Faktoren (Tabelle 11).

Der Mittelwert des Triglyceridspiegels lag hier mit 2,61 vs. 1,52 mmol/l vergleichsweise signifikant höher.
Obwohl die Gruppe der Patienten ohne Risikofaktoren beim Mittelwert im Normalbereich lag, ist auch hier die Wahrscheinlichkeit für Erhöhungen des Triglycerids bei dem Einzelnen unter Etretinat-Therapie gegeben (Maximalwert 4,60 mmol/l).

Patienten	Anzahl der Messungen	Mittelwert $\bar{x}$	Stand.-abw. s	Min	Max
ohne Risikofaktoren n = 18	271	1,52	0,73	0,46	4,60
mit Risikofaktoren n = 39	208	2,61	1,65	0,66	8,45
gesamt n = 57	479	1,99	1,33	0,46	8,45

$p < 0,01$

Tabelle 11: Serumwerte von Triglyceriden (mmol/l) unter Etretinat - Gesamtzeitraum

Von der Gesamtzahl der Laborwerte wurden bei den Triglyderidwerten 54,4 % als normal, 18,4 % als grenzwertig und 27,7 % als erhöht gegenüber den Ausgangswerten angesehen (Tabelle 12).

Werden diese Werte in zwei Gruppen aufgeteilt, so ergaben sich wiederum für die bereits definierte Risikogruppe signifikant höhere Werte ($p < 0.01$) sowohl im grenzwertigen als auch im pathologischen Wertbereich.
In der Risikogruppe lagen 45,2 % der Triglyceridwerte im pathologischen Bereich, während es in der Nicht-Risikogruppe weniger als ein Drittel der Werte davon waren (13,3 %).

	Serumtriglyceride		
Patienten	normal	grenzwertig	erhöht
gesamt n = 57	260 54,4 %	88 18,4 %	130 27,2 %
ohne Risikofaktoren n = 18	185 68,6 %	49 18,1 %	36 13,3 %
mit Riskikofaktoren n = 39	75 36,0 %	39 18,8 %	94 45,2 %

p = 0,01

Tabelle 12: Verteilung der Triglyceridwerte unter Etretinat - Gesamtzeitraum

4.6.3. Triglyceridwerte und Retinoid-Dosierung

Ebenso wie unter Punkt 4.5.3. beschrieben, zeigte die Regressionsrechnung über den zu einem bestimmten Meßzeitpunkt vorliegenden Triglyceridwert und der verabreichten absoluten Tagesdo-

sis in mg keine Dosisabhängigkeit (Korrelationskoeffizient R = -0.088).
Auch bestand kein Zusammenhang zwischen den Triglyceridwerten und der Tagesdosis in mg/kg Körpergewicht (R = -0.061).
Der Median der Retinoiddosis lag bei 40,2 mg pro Tag.

Wird das Kollektiv unterteilt, und zwar in jene Patienten, die entweder weniger bzw. mehr als 40 mg/Tag absolute Retinoiddosis erhielten, so ergab die Analyse keine Mittelwertunterschiede im Gesamtverlauf der Triglyceridbestimmungen.
Die Mittelwerte lagen für die niedrigere bzw. höhere Dosis bei 2,08 $\pm$ 1,38 mmol/l vs. 1,89 $\pm$ 1,26 mmol/l (p=0.11 n.s.).

Der qualitative Vergleich eines jeweils aktuellen Triglyceridwertes und der dazugehörigen Dosierung mit der vorausgegangenen Bestimmung und dieser Retinoiddosis ergab, daß eine Dosiserhöhung bzw. -erniedrigung nicht überzufällig zu höheren bzw. niedrigeren Triglyceridwerten führte.
Von den 448 Meßwerten war bei geringerer, unveränderter oder höherer Retinoiddosis der Triglyceridwert in 43,6 % der Messungen gefallen, bei 0,6 % gleich geblieben und in 55,8 % gestiegen (Tabelle 13).

Änderung der Triglyceridwerte	Änderung der Retinoiddosis		
	geringer	unverändert	höher
gesunken	56	111	28
	12,5%	24,8%	6,3%
unverändert	1	2	0
	0,2%	0,4%	0
gestiegen	71	155	24
	15,8%	34,6%	5,4%
gesamt	128	268	52
	28,6%	59,8%	11,6%

p = 0,56 n.s.

Tabelle 13: Veränderungen der Triglyceridwerte unter Etretinat - Gesamtmessungen n=448
Prüfung der Korrelation von Dosisänderung zu jeweils zuvor erhobenen Triglyceridwerten

4.6.4. Triglyceridwerte während der Retinoid-Behandlung in ausgewählten Teilkollektiven

Bei der Dichotomisierung der erhobenen Triglyceridwerte in eine Gruppe von Patienten mit Risikofaktoren und eine ohne zeigte sich, daß die Risikogruppe einen signifikant höheren Triglyceridwert im Behandlungszeitraum aufwies, als jene ohne Risiko (2,6 $\pm$ 1,7 mmol/l vs. 1,5 $\pm$ 0,7 mmol/l, $p < 0.01$; vgl. Tabelle 11).

Die Gruppe der Risikopatienten hatte in 64,0 % der Fälle (von 208 Meßwerten) grenzwertige bzw. erhöhte Triglyceridwerte, während bei der Gruppe ohne Risiko solche Werte nur in 31,4 % (von 270 Meßwerten) vorlagen. Die Verteilungen waren mit $p < 0.01$ signifikant unterschiedlich (vgl. Tabelle 12).

Bei beiden Gruppen war kein Zusammenhang zwischen dem Verhalten der Triglyceridwerte und einer Erhöhung oder Verminderung der Retinoiddosis, jeweils bezogen auf den zuvor liegenden Meßzeitpunkt festzustellen (Tabellen 14 und 15).

Änderung der Triglyceridwerte	Änderung der Retinoiddosis		
	geringer	unverändert	höher
gesunken	24 10,3%	62 26,5%	16 6,8%
gestiegen	32 13,7%	87 37,2%	13 5,6%
gesamt	56 23,9%	149 63,7%	29 12,4%

p = 0,40 n.s.

Tabelle 14: Veränderungen der Triglyceridwerte unter Etretinat - Prüfung der Korrelation von Dosisänderung zu jeweils zuvor erhobenen Triglyceridwerten
Patienten ohne Risikofaktoren (n=18)

Änderung der Triglyceridwerte	Änderung der Retinoiddosis		
	geringer	unverändert	höher
gesunken	27 14,9%	41 22,7%	11 6,1%
gestiegen	35 19,3%	62 34,3%	5 2,8%
gesamt	62 34,3%	103 56,9%	16 8,8%

p = 0,094 n.s.

Tabelle 15: Veränderungen der Triglyceridwerte unter Etretinat - Prüfung der Korrelation von Dosisänderung zu jeweils zuvor erhobenen Triglyceridwerten
Patienten mit Risikofaktoren (n=39)

Mit der Regressionsrechnung in Bezug auf die Zeit ließ sich während 6 Behandlungsmonaten bei der Analyse der Triglyceridwerte kein steigender bzw. fallender Wert finden. In der Gruppe der Patienten mit Risiko betrug der Regressionskoeffizient R=0.1522; in der ohne betrug R=0.07452.

Beim Vergleich des Kollektives aus denjenigen Patienten, die einen oder auch mehrere Risikofaktoren aufwiesen (s. unter 4.5.4.), zu jenem ohne einen dieser Risikofaktoren, ließ sich im Hinblick auf die Triglyceridspiegel während der Behandlung ein signifikanter Unterschied feststellen:

$$2{,}1 \pm 1{,}4 \text{ mmol/l vs. } 1{,}6 \pm 0{,}9 \text{ mmol/l, } p < 0.01.$$

Der Mittelwert aller bestimmten Triglyceridwerte während der Behandlung mit Etretinat bei den Patienten, die keinen der vorher beschriebenen Risikofaktoren aufwiesen (18 Patienten, Meßwerte n=83) lag mit

$$1{,}62 \pm 0{,}87 \text{ mmol/l}$$

im Normalbereich.

Verglich man dazu die entsprechenden Werte bei den Patienten mit einem der nachfolgenden Merkmale, ergaben sich signifikante Unterschiede bei

- Alkoholkonsum (14 Patienten, Meßwerte n=88)
  $2{,}35 \pm 0{,}86$ mmol/l $p < 0.01$

- Rauchen (37 Patienten, Meßwerte n=229)
  $2{,}02 \pm 1{,}35$ mmol/l $p < 0.01$

- Adipositas (12 Patienten, Meßwerte n=81)
  $2{,}27 \pm 1{,}05$ mmol/l $p < 0.01$

- Diabetes mellitus (10 Patienten, Meßwerte n=76)

2,74 ± 1,43 mmol/l $p < 0.01$

Bei den Triglyceridwerten unter Behandlung mit oralem Retinoid zeigte sich, daß Diabetes mellitus, Adipositas sowie Alkohol- und Nikotinkonsum eindeutige Risikofaktoren darstellten.

Das Alter der Patienten bzw. eventuell erhöhte Ausgangswerte oder das Vorhandensein eines oder mehrerer der vorher beschriebenen Merkmale hatten dagegen keine Bedeutung vor der Therapie gegenüber dem "Normalkollektiv", das sich gleich verhielt.

5. DISKUSSION

In einer geschlossenen biometrischen Auswertung wurde retrospektiv anhand der Unterlagen von 67 Patienten das Verhalten von Cholesterin und Triglyceriden im Serum unter oraler Behandlung mit dem aromatischem Retinoid Ro 10-9359 (Etretinat, Tigason^{R}) untersucht.

Die statistische Analyse ergab bezüglich der verschiedenen Diagnosen eine gleiche Normalverteilung. Somit mußte die weitere Auswertung geschlossen erfolgen. Es kann daher nur ausgesagt werden, daß hinsichtlich der Aufteilung des Gesamtkollektivs nach Diagnosen (Psoriasis, Lichen ruber, Sonstige) kein Unterschied bezüglich etwaiger Veränderungen der Serumlipidwerte bestand.
Demgegenüber stehen die Befunde von PFAHL et al. (52) und BRUSTEIN (4), daß an Psoriasis Erkrankte häufig eine Hyperlipoproteinämie aufweisen. In unserem Kollektiv aus 33 Patienten mit Psoriasis hatten lediglich vier bei Triglyceriden und ein Patient bei Cholesterin erhöhte Ausgangswerte (s. Tabelle 2).
Bei an Lichen ruber erkrankten Patienten fand HORNSTEIN (27) im Vergleich zu einer altersgleichen Kontrollgruppe bei den Kranken ebenfalls signifikante Erhöhungen des Cholesterins und der Triglyceride im Serum. Bei unseren 13 Patienten mit Lichen ruber hatten vier erhöhte Cholesterinausgangswerte, während die Ausgangswerte der Triglyceride bei keinem Patienten in den pathologischen Bereich gingen.
DICKEN und CONNOLLY (7) fanden bei der Behandlung verschiedener Hautkrankheiten mit 13-cis-Retinsäure zwar eine Triglyceriderhöhung, aber keine diesbezügliche Krankheitsspezifität.

Eine Geschlechtsabhängigkeit wurde bei den Ausgangswerten der Blutfette nicht gefunden. Der Mittelwert lag für Cholesterin bei 6,48 $\pm$ 1,7 mmol/l ($p=0,56$ n.s.); für die Triglyceride bei 1,57 $\pm$ 1,06 mmol/l ($p=0,91$ n.s.).
In Bezug auf das Alter ließ sich lediglich bei den Cholesterinwerten bei älteren Patienten (über 40 Jahre) eine Tendenz zu höheren Werten finden.

Hingegen fanden TAYLOR et al. (68) in einer epidemiologischen Studie sowohl für Cholesterin als auch für die Triglyceride mit zunehmendem Alter höhere Blutspiegel in der Normalbevölkerung. Untersucht auf Übergewicht und Alkoholkonsum zeigte lediglich die männliche Bevölkerung höhere Werte, während in Verbindung mit Nikotingenuß bei beiden Geschlechtern erhöhte Fettwerte gefunden wurden.
Auf diese "Risikofaktoren" wird noch näher eingegangen werden.

GOLLNICK und ORFANOS (22) erkannten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten der klassischen Nebenwirkungen (Haarausfall, Cheilitis, palmoplantare Desquamation) und der kumulativen Gesamtdosis an aromatischem Retinoid. Diese Studie war prospektiv auf drei Monate begrenzt angelegt und hatte ein starr auf- bzw. absteigendes sowie variables Dosierungsschema.
In der vorliegenden Arbeit ist eine Aussage bezüglich der kumulativen Dosis nicht möglich, weil Behandlungsdauer und Dosierung viel zu unterschiedlich waren. Die kürzeste Behandlung betrug 32 Tage, die längste 683 Tage. Entsprechend betrug deswegen die kumulative Dosis zwischen ca. 600 mg und 7,5 g Etretinat. Diese starke Variation ermöglichte keine statistische Auswertung. Ein dosisbezogener Anstieg ließ sich unter Behandlung mit aromatischem Retinoid nicht nachweisen. Weder unter Erhöhungen noch unter Verminderungen der Dosis, die meist aus Gründen der therapeutischen Ansprechbarkeit erfolgten, ergaben sich signifikante Änderungen der Serumlipidwerte.
Im Gegensatz dazu fanden PLEWIG et al. (54, 55) und MEIGEL et al. (34) bei der Behandlung mit 13-cis-Retinsäure dosisbezogene Anstiege der Serumtriglyceride und, in geringerem Maße, auch des Serumcholesterins, wenn auch pathologische Werte nur in Einzelfällen erreicht wurden. ZECH et al. (78) bestätigten diese Ergebnisse bei der gleichen Medikation. Auffällig ist, daß in der vorliegenden Arbeit bei einer Aufteilung der Kranken in eine Gruppe, die weniger als 40 mg und eine zweite, die mehr als 40 mg

Etretinat täglich erhielt, bei der geringeren Dosierung signifikante Erhöhungen des Serumcholesterins gefunden wurden.
Das ist möglicherweise durch frühere Beobachtungen von GOLLNICK und ORFANOS (18) erklärbar, daß Patienten mit verschiedenen Risikofaktoren bevorzugt pathologische Lipidwerte zeigen; bei diesen Risikopatienten wurden zum Teil von vornherein niedrigere Dosen verabreicht wurden, um starke pathologische Lipidwerte nach Möglichkeit zu vermeiden.

Eine Zeitabhängigkeit bei der Behandlung mit aromatischem Retinoid und den Lipiderhöhungen wurde nicht gefunden.
Dieses Ergebnis bestätigten auch ZECH et al. (78), die bei zwei- oder vierwöchiger Therapie mit 13-cis-Retinsäure keinen Unterschied feststellten bei den Erhöhungen von Cholesterin und Triglyceriden im Serum.

Ausgehend von der zunehmenden Bedeutung der Retinoide in der Dermatologie (46), und den Erkenntnissen von u.a. ZECH et al. (78), PECK et al. (51) und PLEWIG et al. (53), daß es bei der therapeutischen Anwendung dieser Pharmaka zu Erhöhungen der Blutfettwerte kommen kann, kristallisierte sich bei weiteren Beobachtungen immer mehr heraus, daß bestimmte Patientengruppen eher diese Tendenz aufwiesen. ORFANOS et al. (47), VOORHEES und ORFANOS (70) und GOLLNICK (18, 29, 20, 21) stellten fest, daß hierzu vor allem diejenigen Patienten gehören, die durch vorbestehende Lipidstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, Alkoholkonsum, Adipositas, Rauchen ausgezeichnet sind oder eine Lipidämie induzierende Nebenmedikation aufweisen.
Die vorliegende Arbeit bestätigt durch genauere statistische Analysen an 67 Patienten diese bisher weitgehend empirischen Beobachtungen.

Die Prädisposition für das Auftreten von Erhöhungen der Serumlipide und vorhandenen Risikofaktoren sind in epidemiologischen Studien hinreichend belegt worden bei

- Diabetes mellitus (25, 32)
- Alkoholkonsum (5, 68, 73)
- Adipositas (1, 6, 8) und
- Rauchen (56, 68, 77).

Auch wenn bei den hier behandelten Patienten keine lipidinduzierenden Begleitmedikation vorlag, soll noch erwähnt werden, daß bei Behandlung mit oralen Kontrazeptiva (75, 77), bestimmten Diuretika (35) und bei systemischer Kortikoidtherapie (11) ebenfalls Erhöhungen der Blutfettwerte auftreten können.

Da sich in der vorliegenden Arbeit gezeigt hat, daß gerade die Gruppe der Patienten, die einen oder auch mehrere Risikofaktoren haben, signifikant darstellbare Erhöhungen des Cholesterins und der Triglyceride zeigen - wobei nicht ausgeschlossen werden kann, daß derartige Veränderungen in Einzelfällen auch bei Patienten ohne diese Faktoren auftreten - muß angenommen werden, daß es sich dabei unter der Behandlung mit Etretinat um eine Summation verschiedener, das Ansteigen der Serumlipide begünstigender Faktoren handelt. Ein sicherer Zusammenhang bezüglich einer Dosisabhängigkeit oder der Dauer der Behandlung konnte nicht gefunden werden. Auch ist, wie schon eingangs erwähnt, nicht die Art der Hauterkrankung oder das Geschlecht für einen Anstieg der Serumlipidwerte ausschlaggebend.

In verschiedenen Studien (17, 24, 29, 73) wurde berichtet, daß eine Erhöhung der Blutfettwerte - vor allem des Cholesterins - ein Risiko für koronare Herzerkrankungen und Arteriosklerose darstellt; DIEHL (8) konnte in seiner Arbeit ein sicheres Zusammentreffen von Hyperlipidämie, bestehenden Risikofaktoren und dem Auftreten eines Herzinfarktes finden. Um dem entgegenzuwirken, müssen - vor allem bei längerer Anwendung des aromatischen Retinoids Etretinat - solche Risikofaktoren vor Behandlungsbeginn mit oralen Retinoiden herausgefunden werden, um Nutzen und Risiko einer Therapie genau abwägen zu können.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Synthetische Retinoide gewinnen bei der Therapie unterschiedlicher dermatologischer Erkrankungen zunehmende Bedeutung. Ausgehend von der Tatsache, daß bereits vor einigen Jahren nach peroraler Applikation von Derivaten der Vitamin-A-Säure verschiedentlich Erhöhungen des Serumfettspiegels beobachtet worden sind, sollte das Verhalten von Cholesterin und Triglyceriden im Serum unter Behandlung mit dem aromatischem Retinoid Ro 10-9359 (Etretinat, Tigason^{R}) überprüft werden, da auch hierbei schon Erhöhungen der beiden Werte gefunden wurden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand der Unterlagen von 67 dermatologisch erkrankten und mit Etretinat behandelten Patienten zu untersuchen, inwieweit es zu Veränderungen der Blutfettwerte kommt.

Es konnte bestätigt werden, daß es unter der Behandlung mit Etretinat zu statistisch signifikanten Erhöhungen von Cholesterin und Triglyceriden kam, die bis in den pathologischen Bereich gingen. Eine Zeitabhängigkeit ließ sich nicht feststellen.
Diese erhöhten Werte fanden sich im Gesamtkollektiv aber nur bei denjenigen Patienten, die Risikofaktoren aufwiesen. Dazu zählen Fettstoffwechselstörungen (erhöhte Ausgangswerte), Diabetes mellitus, Adipositas, Nikotin- und Alkoholgenuß.

Ein sicherer Zusammenhang in Bezug auf die verabreichte Dosis ließ sich nicht finden. Dies galt sowohl für die absolute bzw. relative Tagesdosis als auch für die kumulative Dosis.

Ebenso bestand kein Zusammenhang in Abhängigkeit vom Geschlecht oder der Diagnose. Lediglich bei Cholesterin neigten ältere Patienten tendenziell zu höheren Werten.

Schlußfolgernd muß aus den Ergebnissen zu den therapeutischen Konsequenzen gesagt werden, daß bei Patienten mit den genannten Risikofaktoren die Indikation zur Retinoid-Behandlung eingeengt und die Serumlipidwerte engmaschig kontrolliert werden müssen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Albrink, M.J.
Krauss, R.M.
Lindgren, F.T.
Groeben, von der, J.
Pan, S.
Wood, P.D.
Intercorrelations among plasma high density lipoprotein, obesity and triglycerides in a normal population
Lipids
9, 668-676 (1980)

2. Blackburn, H.
Diet-Lipid-Atherosclerosis relationship: epidemiological evidence and public health implications
Atherosclerosis
V, 220 (1980)

3. Bollag, W.
Therapeutic effects of an aromatic retinoic acid analog on chemically induced skin papillomas and carcinomas in mice
Europ. J. Cancer
10, 731-737 (1974)

4. Brustein, D.M.
Hyperlipoproteinemia and Psoriasis
Lancet
1, 154 (1976)

5. Castelli, W.P.
Doyle, I.T.
Gordon, T.
Hames, C.G.
Hjortland, M.C.
Halley, S.B.
Kagan, A.
Zukel, W.J.
Alcohol and blood lipids - the cooperative lipoprotein phenotyping study
Lancet
2, 153-157 (1977)

6. Clauß, G.
Ebner, H.
Grundlagen der Statistik
Verl. Harri Deutsch Frankfurt/M.
260, 1. Auflage (1977)

7. Dicken, C.H.
Connolly, S.M.
Eruptive xanthomas associated with isotretinoin (13-cis-Retinoic acid)
Arch. Dermatol.
116, 951-952 (1980)

8. Diehl, H.J.
Retrospektive Untersuchung über die Häufigkeit von Risikofaktoren bei Patienten mit gesichertem Myokardinfarkt
Inauguraldissertation, Freie Universität Berlin, Berlin (1981)

9. Eggstein, M.
Kreutz, F.H.
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe I.+II. Mitteilung, Zuverlässigkeit der Methode, andere Neutralfettbestimmungen, Normalwerte für Triglyceride im menschlichen Blut.
Klin. Wschr.
44, 262-272 (1966)

10. Ellis, C.N.
Grekin, R.C.
Swanson, N.A.
Anderson, T.F.
Voorhees, J.J.
Serum lipid changes during aromatic retinoid (Ro 10-9359) therapy for psoriasis
J. Invest. Dermatol.
76, 304 (1981)

11. El-Shalainy, A.M.
Hayes, T.M.
Hyperlipidemia in asthmatic patients receiving long term steroid therapy
Br. Med. J.
2, 85-86 (1973)

12. Erdmann, J.W. jr.
Solomon, L.W.
Effect on retinoic acid feeding on rat serum and liver lipids
Fed. Proc.
36, Abstr. No. 1136 (1977)

13. Gerber, L.E.
Erdmann, J.W.jr.
Effect of retinoic acid and retinyl acetate feeding upon lipid metabolism in adrenalectomized rats
J. Nutr.
109, 580-589 (1979)

14. Gerber, L.E.
Erdmann, J.W. jr.
Hypertriglyceridemia in rats administered all-trans or 13-cis retinoic acid
Fed. Proc.
38, Abstr. No. 2815 (1979)

15. Gerber, L.E.
Erdmann, J.W. jr.
Comparative effects of all-trans and 13-cis-retinoic acid administration on serum and liver lipids in rats
J. Nutr.
110(2), 343-351 (1980)

16. Gillenberg, A.
Autoradiographische Untersuchungen zur Wirkung eines oralen Retinoids sowie von Methotrexat® und Endoxan® auf die Proliferationskinetik gesunder menschlicher Epidermis
Inauguraldissertation, Universität Köln, Köln (1981)

17. Goldstein, J.S.
Hazzard, W.R.
Schrott, H.G.
Hyperlipidemia in coronary heart disease
J. Clin. Invest.
52, 1533-1568 (1973)

18. Gollnick, H.
Orfanos, C.E.
Das Verhalten von Triglyceriden und Cholesterin im Serum unter Behandlung mit aromatischem Retinoid
Z. Hautkr.
56, 1183-1196 (1981)

19. Gollnick, H.
Tsambaos, D.
Orfanos, C.E.
Risk factors promote elevations of serum lipids in acne patients under oral 13-cis Retinoic acid (Isotretinoin)
Arch. Dermatol. Res.
271, 189-196 (1981)

20. Gollnick H.
Luley, C.
Schwartzkopff, W.
Orfanos, C.E.
Veränderungen der Serumlipidfraktionen als Nebenwirkung oraler Retinoide
Z. Hautkr.
57, 1255-1267 (1982)

21. Gollnick, H.
Schwartzkopff, W.
Luley, C.
Orfanos, C.E.
Alterations of lipid metabolism under treatment with oral retinoids (isotretinoin and etretinate)
in: Psoriasis, III. Int. Symp.
edited by M. Farber et al.
Grune & Stratton
479-486 (1982)

22. Gollnick, H.
Orfanos, C.E.
Klinisch-therapeutischer Index und Dosimetrie der oralen Behandlung mit aromatischem Retinoid
Hautarzt
34, 605-611 (1983)

23. Gollnick, H.
Schwartzkopff, W.
Schleising, M.
Orfanos, C.E.
Verhalten der lipolytischen Aktivität des Serums vor und unter 13-cis-Retinsäure bei parenteraler Fettbelastung
Hautarzt
34 (Suppl. VI), 268-270 (1983)

24. Gordon, T.
Castelli, W.P.
Hjortland, M.C.
Predicting coronary heart disease in middle-aged and older persons: the Framingham study
JAMA
238, 497-499 (1977)

25. Gordon, T.
Castelli, W.P.
Hjortland, M.C.
Diabetes, blood lipids and the role of obesity in coronary heart disease risk for women: the Framingham study
Ann. Intern. Med.
87, 393-397 (1977)

26. Gross, E.
Zech, L.
Peck, G.
Elevated plasma lipids with oral retinoids
J. Invest. Dermatol.
76, 303-304 (1981)

27. Hornstein, O.P.
Retinoid-Tagung
mündliche Mitteilungen
Nürnberg, 10.06.1983

28. Huth, K.
Blumenthal, J.
Reimers, H.J.
Zur Häufigkeit und Verteilung der Hyperlipoproteinämien
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.
78, 1337 (1972)

29. Kannel, W.B.
McGee, D.L.
Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study
Circulation
59, 8-13 (1979)

30. Katz, R.A.
Jorgensen, H.
Nigra, T.P.
Elevation of serum triglycerid levels from oral isotretinoin in disorders of keratinization
Arch. Dermatol.
116, 1369-1372 (1980)

31. Lauharanta, J.
Vitamin A transport complex during treatment with an oral aromatic retinoid (Ro10-9359)
Acta Dermatovener (Stockholm)
61, 264-267 (1980)

32. Lewis, B.
Moncini, M.
Mattick, M.
Chait, A.
Russel-Traser, T.
Plasma triglycerid and fatty acid metabolism in diabetes mellitus
Europ. J. Clin. Invest.
2, 445-447 (1972)

33. Mahrle, G.
Orfanos, C.E.
Ippen, H.
Hofbauer, M.
Haarwachstum, Leberwerte und Lichtempfindlichkeit unter oraler Retinoid-Therapie bei Psoriasis
Dtsch. med. Wschr.
104, 473-477 (1979)

34. Meigel, W.
Gollnick, H.
Wokalek, H.
Plewig, G.
Orale Behandlung der Acne conglobata mit 13-cis-Retinsäure
Hautarzt
34, 387-397 (1983)

35. Mordasini, R.
Glück, Z.
Weidmann, P.
Keusch, G.
Meyer, A.
Riesen, W.

Zur Pathogenese der diuretikainduzierten Hyperlipoproteinämie
Klin. Wschr.
58, 359-363 (1980)

36. Nigra, T.P.
Katz, R.A.
Jorgensen, H.

Elevation of serum triglycerid levels from oral 13-cis-retinoic acid
in: Retinoids, advances in basic research and therapy
edited by C.E. Orfanos et al.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York
363-369 (1981)

37. Orfanos, C.E.
Schmidt, H.W.
Mahrle, G.
Runne, U.

Die Wirksamkeit von Vitamin A-Säure (VAS) bei Psoriasis: örtliche Kombinationsbehandlung mit Corticoiden. Zwei neue VAS-Präparate zur peroralen Therapie
Arch. Derm. Forsch.
244, 424-426 (1972)

38. Orfanos, C.E.
Schmidt, H.W.
Mahrle, G.
Gartmann, H.
Lever, W.F.

Retinoic acid in psoriasis: its value for topical therapy with and without corticosteroids
Brit. J. Derm.
88, 167-182 (1973)

39. Orfanos, C.E.
Runne, U.

Systemic use of a new retinoid with and without local dithranol treatment in generalized psoriasis
Brit. J. Derm.
95, 101-103 (1976)

40. Orfanos, C.E.

Oral administration of retinoids
Dermatologica
157, (Suppl. 1), 2-4 (1978)

41. Orfanos, C.E.
Runne, U.

Tissue changes after oral administration of retinoid
Dermatologica
157, (Suppl. 1), 19-25 (1978)

42. Orfanos, C.E.
Kurka, M.
Strunk, V.

Oral treatment of keratosis follicularis with a new aromatic retinoid
Arch. Dermatol.
114, 1211-1214 (1978)

43. Orfanos, C.E.
Retinoide - eine Breitspektrum-Dermatotherapie?
Schweiz. med. Wschr.
109, 1909-1911 (1979)

44. Orfanos, C.E.
Mahrle, G.
Goerz, G.
Happle, R.
Hofbauer, M.
Landes, E.
Schimpf, A.
Laboratory investigations in patients with generalized psoriasis under oral retinoid treatment
Dermatologica
159, 62-70 (1979)

45. Orfanos, C.E.
Pullmann, H.
Runne, U.
Kurka, M.
Strunk, V.
Künzig, M.
Dierlich, E.
Behandlung der Psoriasis mit Vitamin A, Vit.-A-Säure und oralen Retinoiden
Hautarzt
30, 124-133 (1979)

46. Orfanos, C.E.
Oral retinoids - present status
Brit. J. Derm.
103, 473-481 (1980)

47. Orfanos, C.E.
Gollnick, H.
Tsambaos, D.
Neue Aspekte und Entwicklungen der antipsoriatischen Retinoidtherapie
Der Hautarzt
32, 275-280 (1981)

48. Ott, F.
Long-term biological tolerance of Ro10-9359
in: Retinoids, advances in basic research and therapy
edited by C.E. Orfanos et al.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York
355-357 (1981)

49. Paravicini, U.
Pharmakokinetics and metabolism of oral aromatic retinoids
in: Retinoids, advances in basic research and therapy
edited by C.E. Orfanos et al.
Springer, Berlin, Heidelber, New York
13-19 (1981)

50. Peck, G.L.
Retinoids in dermatology
Arch. Dermatol.
116, 283-284 (1980)

51. Peck, G.L.
Gross, E.G.
Butkus, D.
Comparative analysis of two retinoids in the treatment of disorders of keratinization
in: Retinoids, advances in basic research and therapy
edited by C.E. Orfanos et al.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York
279-286 (1981)

52. Pfahl, F.
Ruffy, J.
Dupperat, B.
Les hyperlipoproteinhemies dans le psoriasis
Ann. Dermatol. Syph.
103, 15ff (1976)

53. Plewig, G.
Wagner, A.
Braun-Falco, O.
Orale Behandlung schwerster Akneformen mit 13-cis-Retinsäure
Münch. med. Wschr.
122, 1287-1293 (1980)

54. Plewig, G.
Wagner, A.
Nikolowski, J.
Landthaler, M.
Effects of two retinoids in animal experiments and after clinical application in acne patients: 13-cis-retinoic acid Ro4-3780 and aromatic retinoid Ro10-9359
in: Retinoids, advances in basic research and therapy
edited by C.E. Orfanos et al.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York
219-236 (1981)

55. Plewig, G.
Gollnick, H.
Meigel, W.
Wokalek, H.
13-cis-Retinsäure zur oralen Behandlung der Acne conglobata. Ergebnisse einer multizentrischen Studie
Hautarzt
32, 634-646 (1981)

56. Pozner, H.
Billimoria, J.D.
Effect of smoking on blood clotting and lipid lipoprotein levels
Lancet
2, 1318-1321 (1970)

57. Rifkind, B.J.
LaRosa, J.
Heiss, G.
The prevalence of hyperlipoproteinemia in selected North American populations
Atherosclerosis
V, 264 (1980)

58. Röschlau, P.
Enzymatische Bestimmung des Gesamtcholesterins im Serum
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.
12, 403-407 (1974)

59. Rollmann, O.
Vahlquist, A.
Retinoid concentrations in skin, serum and adipose tissue of patients treated with etretinate
Brit. J. Derm.
109, 439-447 (1983)

60. Runne, U.
Orfanos, C.E.
Gartmann, H.
Perorale Applikation zweier Derivate der Vit. A-Säure zur internen Psoriasistherapie: 13-cis-beta-Vitamin-A-Säure und Vit. A-Säure-äthylamid
Arch. Derm. Forsch.
247, 171-180 (1973)

61. Sachs, L.
Statistische Auswertungsmethoden
Springer, Berlin, Heidelberg, New York
3. Auflage (1972)

62. Sachs, L.
Angewandte Statistik
Springer, Berlin, Heidelberg, New York
5. Auflage (1978)

63. Shuster, S.
13-cis retinoic acid
Lancet
2, 8132 (1979)

64. Singh, M.
Singh, V.N.
Fatty liver in hypervitaminosis A: Synthesis and release of hepatic triglycerides
Amer. J. Physiol.
234, 511-514 (1978)

65. Stadler, R.
Immel, C.
Retinoide in der Dermatologie
Fortschritte in der Forschung und Therapie
Int. Derm. Symposium, Berlin, 13.-15.10.1980
Hautarzt
32, 481-484 (1981)

66. Schimpf, A.
Zur systemischen Anwendung eines aromatischen Vitamin A-Säure-Derivates (Ro 10-9359) bei Psoriasis und Keratosen
Z. Hautkr.
51, 265-274 (1976)

67. Schuppli, R.
The efficacy of a new retinoid (Ro 10-9359) in lichen planus
Dermatologica
157, (Suppl. 1), 60-63 (1978)

68. Taylor, K.G.
Carter, T.J.
Valente, A.J.
Wright, A.D.
Smith, J.H.
Matthews, K.A.
Sex differences in the relationships between obesity, alcohol consumption and cigarette smoking and serum lipid and apolipoprotein concentrations in a normal population
Atherosclerosis
38, 11-18 (1981)

68a Tsamboas, D.
Mahrle, G.
Orfanos, C.E.
Epidermal changes induced by oral excess of aromatic retinoid in guinea pigs
Arch. Derm. Res.
267, 141-152 (1980)

69. Vahlquist, A.
Michaelsson, G.
Kober, A.
Sjöholm, J.
Palmskog, G.
Pettersson, U.
Retinoid-binding proteins and the plasma transport of etretinate (Ro 10-9359) in man
in: Retinoids, advances in basic research and therapy
edited by C.E. Orfanos et al.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York
109-116 (1981)

70. Voorhees, J.J.
Orfanos, C.E.
Oral retinoids
Broad-spectrum dermatologic therapy for the 1980s
Arch. Dermatol.
117, 418-421 (1981)

71. Wagner, A.
Plewig, G.
13-cis-Retinsäure - Pharmakologische und toxikologische Untersuchungen bei der Behandlung schwerster Akneformen
Münch. Med. Wschr.
122, 1294-1300 (1980)

72. Walther, E.
Statistische Methoden I, II
Springer, Berlin, Heidelberg, New York
(1970)

73. Williams, P.
Robinson, D.
Bailey, A.
High density lipoprotein and coronary risk factors in normal men
Lancet
1, 72 (1979)

74. Wollenweber, J.
Doenecke, P.
Greten, H.
Schild, R.
Nobbe, F.
Schmidt, F.H.
Wagner, E.
Zur Häufigkeit von Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Diabetes mellitus, Hypertonie und Übergewicht bei arterieller Verschlußkrankheit
Dtsch. med. Wschr.
96, 103 (1971)

75. Wynn, V.
Doar, J.W.
Mills, G.L.
Some effects of oral contraceptives on serum lipid and lipoprotein levels
Lancet
2, 720-723 (1966)

76. Yaffe, S.J.
Filer, L.J.
The use and abuse of Vitamin A
Nutr. Rev.
32, Suppl. 1, 41 (1974)

77. Yeung, D.L.
Relationships between cigarette smoking, oral contraceptives, and plasma vitamins A, E, C, and plasma triglycerides and cholesterol
Amer. J. Clin. Nutr.
29, 1216-1221 (1976)

78. Zech, L.A.
Gross, E.G.
Peck, G.L.
Brewer, H.B.
Changes in plasma cholesterol and triglyceride levels after treatment with oral isotretinoin
Arch. Dermatol.
119, 987-993 (1983)

Herrn Professor Dr. med. C.E. O r f a n o s
danke ich recht herzlich für die Überlassung des Themas und die wohlwollende Unterstützung

Herrn Dr. med. H. G o l l n i c k
danke ich für die theoretischen Anleitungen bei der Durchführung der Untersuchung.

LEBENSLAUF

06.05.1949	geboren in Zittau
1955 - 1965	Grund- und Mittelschule, Zwickau Mittlere Reife
1965 - 1968	Berufsausbildung mit Abitur, Betriebsberufsschule Industriewerke, Karl-Marx-Stadt Abitur und Facharbeiterbrief als Fräser
1968 - 1970	Studium Volkswirtschaft, Hochschule für Ökonomie, Berlin-Karlshorst
1970 - 1971	wegen versuchter Republikflucht in DDR-Gewahrsam
08.12.1971	legale Ausreise in die Bundesrepublik Deutschland
1972 - 1979	Studium der Medizin an der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz 1975 Physikum 1976 erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 1978 zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, danach Praktisches Jahr, Städtisches Krankenhaus, Idar-Oberstein
08.11.1979	Approbation
15.11.1979- 31.05.1980	Assistenzarzt der Anästhesieabteilung des DRK-Krankenhauses Jungfernheide, Chefärztin Dr. Conrad
07.07.1980 31.03.1981	wissenschaftlicher Mitarbeiter, Gesellschaft für Arzneimittelprüfung, Berlin
01.05.1981 30.06.1983	leitender Arzt, Krankenheim Schlachtensee, Berlin
seit 01.07.1983	dto., Krankenheim Rhumeweg, Berlin